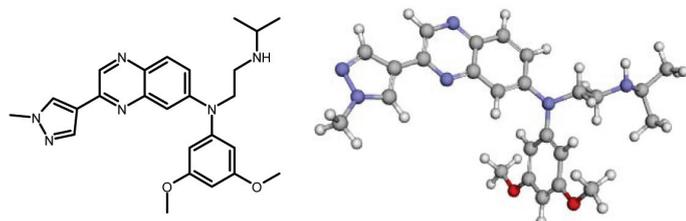


Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA du premier trimestre 2019

En ce qui concerne les approbations de nouvelles entités (petites molécules et principes actifs biologiques), ce début d'année n'a pas été très productif : deux petites molécules et trois molécules biologiques.

Parmi ces petites molécules, l'**erdafitinib*** est le premier traitement ciblé à être autorisé dans le cadre du cancer de la vessie avancé. Il agit par inhibition de tyrosines kinases spécifiques.



Structure de l'erdafitinib (représentation 3D issue du site Drugbank, www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB12147).

Parmi les molécules biologiques, le **caplacizumab**** est le premier principe actif constitué de « nanobodies » qui sont des anticorps à domaine unique. Ces petits fragments (13 kDa) correspondent aux domaines variables des chaînes lourdes de certains anticorps. Ils possèdent les propriétés fonctionnelles et structurales uniques des anticorps et sont plus faciles à produire. Cette approbation montre les évolutions en cours dans le domaine des molécules biologiques. À noter qu'en octobre 2018, la FDA avait approuvé le premier médicament utilisant la technologie des ARN interférents, le **patisiran**, un médicament pour le traitement des patients atteints d'amyloïdose héréditaire à transthyréline (hATTR). Il se lie spécifiquement à une séquence d'ARN messenger responsable de la production

d'une forme anormale de transthyréline et empêche ainsi son expression.

3'-5') G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-G-U-A-U-U-C-C-A-U-dT-dT
(5'-3') dT-dT-C-A-U-U-G-G-U-U-C-U-C-A-U-A-A-G-G-U-A

Séquence du patisiran.

Petites molécules

*Molécule ancienne mais nouvelle aux États-Unis.

Principe actif	Compagnie	Indication
Triclabendazole*	Novartis Parms	Anthelmintiques
Erdafitinib	Janssen Biotech	Cancer de la vessie

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Caplacizumab-YHDP	Nanobodies (anticorps à domaine unique)	Sanofi	Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), un trouble rare de la coagulation
Romozozumab-AQQG	Anticorps monoclonal	Amgen Inc.	Ostéoporose postménopause
Risankizumab-RZAA	Anticorps monoclonal	Abbvie Inc.	Psoriasis sévère

*N° CAS : 1346242-81-6 ; nom IUPAC : N-(3,5-diméthoxyphényl)-3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[2-[(propan-2-yl)amino]éthyl]quinoxalin-6-amine.

**N° CAS : 1420706-45-1 ; données FDA : www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

Le *Bulletin* du mois de mai de l'ANSES fait état des retraits d'AMM de quatre produits à usage professionnel : un insecticide à base d'imidaclopride (néonicotinoïde) et trois herbicides, à base pour deux d'entre eux d'iodosulfuron-méthylsodium et mésosulfuron-méthyl et pour le troisième de pendiméthaline.

Approbations récentes

Quatorze nouvelles AMM pour des produits professionnels ont été accordées entre février et avril :

- Quatre sont des herbicides, tous utilisables en grandes cultures. Deux sont aussi autorisés en cultures légumières

et en arboriculture. Les substances actives concernées sont le bénoxacor associé au S-métolachlore, le fluazifop-P-butyl, la métamitron associée au quinmérac, l'halauxifen-méthyl associé au piclorame. Concernant leur formulation, trois sont des concentrés émulsionnables, un est en suspension concentrée.

- Cinq ont des propriétés insecticides. Parmi eux, un adjuvant à base d'huile de coton, en concentré émulsionnable, est destiné aux plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires. Un à base de cyantranilprole est destiné aux plantes ornementales, deux à base de spinosad (mélange de toxines secrétées par une bactérie du sol) sont autorisés respectivement en viticulture et en arboriculture. Un autre à base de spinosad est autorisé sur grandes cultures, cultures légumières et plantes à parfum, aromatiques, médicinales

et condimentaires. Trois sont des suspensions concentrées, un est formulé en granulés dispersables.

- Quatre sont des fongicides. Les substances actives sont l'hydroxyde de cuivre associé au métalaxyl-M, le prothioconazole, le fosétyl-aluminium, et le chlorothalonil associé au penthiopyrade. Trois sont à usage unique, pour grandes cultures ou cultures légumières. Un est polyvalent (arboriculture, viticulture et cultures légumières). Deux sont des suspensions concentrées, un en concentré émulsionnable, un en poudre mouillable.

- Un, à base de phosphate de fer(III) et de métaldéhyde, est reconnu molluscicide ; il est disponible en appât prêt à l'emploi autorisé sur plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Un seul nouveau produit, à base de spinosad en suspension concentrée, est autorisé pour les jardins.

Neuf AMM pour renouvellement, extension d'usage ou modification des conditions d'emploi sont accordées à des produits chimiques pour professionnels, parmi eux :

- un fongicide à base de fosétyl-aluminium ;
- quatre herbicides à base respectivement de tribénuron-méthyl associé au metsulfuron-méthyl, de cléthodime (2) et de sulfosulfuron ;

- trois insecticides à base respectivement de téfluthrine, acrinathrine et flonicamide.

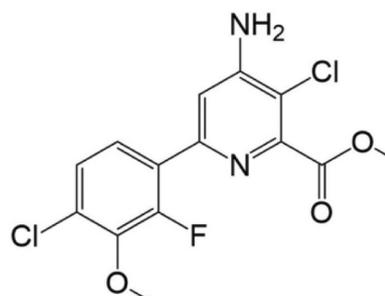
En outre, la revue *Phytoma* de mai 2019 relève de nouvelles AMM, dérogations et extensions d'usage de spécialités arrêtées au 2 mai, qui concernent six spécialités chimiques contre les vecteurs de maladies des plantes, six spécialités chimiques contre les insectes, cinq spécialités pour désherbage et un adjuvant d'huile de colza pour bouillie insecticide :

- Les premières sont à base de cyflufénamide, d'azoxystrobine, d'hydroxyde de cuivre seul ou associé au métalaxyl-M, de fosétyl-aluminium et de chlorothalonil associé au penthiopyrade.

- Trois des spécialités insecticides sont à base de spinosad, les autres sont respectivement à base d'une association phosphate de fer(III) et métaldéhyde, de cyantraniliprole et de flonicamide.

- Les herbicides sont des spécialités de prosulfocarbe, de nicosulfuron associé au dicamba, d'halauxifène-méthyl associé au piclorame, et de cléthodime.

Nous avons choisi ce mois-ci de mettre en avant l'**halauxifène-méthyl***. Cette substance active herbicide, détenue par Dow AgroSciences, appartient à la nouvelle famille chimique des arylpicolinates. Elle a des propriétés d'hormone de croissance qui perturbent la production et l'action physiologique de l'auxine naturelle (acide indolacétique).



*N° CAS: 943831-98-9; nom IUPAC: 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxylate de méthyle.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3913>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Halauxifen-methyl#section=Structures>
et www.chemsrc.com/en/cas/943831-98-9_386855.html

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr). **Claude Monneret**, président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, directeur de recherche émérite au CNRS, a contribué à cet article.

Suivez les actus de la SCF, du RJ-SCF et de la Chimie

 Facebook Société Chimique de France

 Twitter @reseauSCF

 Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF

 Twitter @RJ_SCF